Aus der I. Medizinischen Universitäts-Klinik Berlin
Direktor: Prof. Dr. Siebeck.

Ein Beitrag zur Klinik der Agranulocytose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Thomas Patrick
aus
Boston, Mas., U. S. A.

Tag der Promotion: 2. Oktober 1935.

Druck: Rudolph Pfau, Berlin NW 7, Luisenstraße 21.

339

Gedruckt mit Genehmigung
der
medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin

---

Dekan: Prof. Dr. Magnus
Referent: Prof. Dr. Bernhardt
Korreferent: Prof. Dr. Siebeck

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Wohl immer, wenn ein neues Krankheitsbild beschrieben wird, legt man sich die Frage vor, unter welcher Diagnose diese Krankheit vordem lief. Das ist besonders interessant bei der Agranulocytose, die ein so auffälliges klinisches Bild bietet wegen der eigenartigen örtlichen Geschwürsbildung, der Blutveränderung, und des in vielen Fällen schnellen tödlichen Verlaufes. Werner Schultz (Deutsche Medizinische Wochenschrift, 48. 1495 (Nov. 3, 1922) hat das anerkannte Verdienst, das Syndrom als solches erkannt und als erster einwandfrei beschrieben zu haben. Aber, wie es scheint, ist der Zustand auch schon vor ihm gesehen worden. So beschreibt z. B. Türk im Jahre 1907 ähnliche Fälle, die er aber für nichts anderes hält als für Leukopenien mit ausgebreiteten ulcerativen Prozessen.

In hämatologischer Literatur wird man wahrscheinlich vergeblich nach einer Erwähung der Agranulocytose suchen. Es wäre aber erstaunlich, wenn man eine solche Aufsehen erregende Angina nicht irgendwo beschireben fände. Sucht man der Sache näher zu kommen, so ist die Prüfung der klassischen laryngologischen Werke etwa aus der Zeit 1880 nicht ganz ergebnislos. In Morell Mackenzies „Manual of Diseases of Throat and Nose“ (London, J. and A. Churchill, 1880) findet man unter dem Titel „Putrid Sore Throat“ einen Zustand folgendermaßen definiert: „Einfache Gangrän der Schlundkopfschleimhaut als besondere Krankheit, unabhängig von irgendeiner anderen wie zum Beispiel Diphtherie, Scharlach usw.

Mackenzie schreibt Gubler (Arch. gén. de méd., 9 : 51, 1857) das Verdienst zu, die Krankheit deutlich gegen die Diphtherie abgegrenzt zu haben. Vor ihm behauptete die Mehrzahl der Autoren, daß es eine einfache Gangrän des Schlundes nicht gäbe. Aber Gubler und Trousseau haben durch ihre Arbeiten gezeigt, daß es auch eine Gangrän des Schlundes gibt, die keine Diphtherie ist. Allerdings stellte man fest, daß diese ein äußerst seltenes Vorkommnis ist.

Die Autoren jener Zeit geben an, daß die Krankheit plötzlich beginnt, mit schneller Ausbreitung der Gangrän des Schlundes, mit Fieber und Halsdrüsenschwellung. „Sie ist in allen Fällen von einem merkwürdigen Darniederliegen der Körperkräfte begleitet.“ Der Tod tritt gewöhnlich „als Folge eines Kollapses ein.“

Obwohl es schon zwölf Jahre her ist, daß Schultz den neuen Symptomkomplex beschrieb, welchen er Agranulocytose nannte, und obwohl mehrere Hunderte von Fällen inzwischen berichtet worden sind, liegt bis jetzt keine Definition vor, die der von Schultz selbst gegebenen vorzuziehen wäre. Sie lautet: Ein akuter fieberhafter Zustand mit Angina, Schwäche und Gelbsucht. Man findet fast stets ein annähernd normales rotes Blutbild, eine äußerst starke Leukopenie, mit vollkommenem oder fast vollkommenem Fehlen von Granulocyten, mit einer normalen Zahl der Blutplättchen und Fehlen jeder Neigung zu Blutungen. Fast immer endet die Krankheit tödlich.

Im Laufe der Jahre sind Fälle berichtet worden, wo eines oder mehrere von diesen Hauptsymptomen fehlten. Fälle, in denen die Gelbsucht nicht auftrat, waren häufig. Ein bedeutender Grad von sekundärer Blutarmut ist nicht selten in sonst ganz typischen Fällen; statt im Schlunde kann man ulzeröse Prozesse an anderen Stellen finden, oder diese können auch ganz fehlen; oder aber ein Fall verläuft chronisch statt, wie in der Regel, akut. Und endlich findet man auch Fälle von vorübergehender Besserung, oft mit wiederholten Rückfällen. Deshalb scheint es angebracht, Agranulocytose so zu definieren: Gewöhnlich durch Fieber, aber nicht immer durch ulzeröse Prozesse gekennzeichnet. Man findet: Leukopenie, speziell eine starke Verminderung der Granulocyten, dabei fast normale Blutplättchenzahl. Bei der Autopsie ist eine sehr charakteristische Veränderung des Knochenmarks festzustellen, nämlich ein Mangel an myelogenen Leukocyten, die sogar ganz oder fast völlig fehlen können.

Aber diese Beschreibung trifft nicht für alle Fälle zu. Während ein typischer Fall unverkennbar ist, treten bei atypischem Verlauf manchmal eine Menge von anderen Zuständen auf, die zweifelsohne in den Begriff einer reinen Agranulocytose nicht eingegliedert werden können.

Soweit man Erfahrungen an Patienten und Versuchstieren ver-

werten kann, scheint es, daß der Prozeß in den gutartigen als auch in den schwersten Formen von Agranulocytose der gleiche ist. Der Einschlag der Krankheit hängt von der Dauer oder der Stärke des schädlichen Einflusses und der mehr oder minder anfälligen Natur des Individuums ab. In milden Fällen versucht der Körper den plötzlichen Ausfall der Leukocyten durch jüngere weiße Blutkörperchen auf eine mehr oder weniger regelrechte Weise zu ersetzen. Interessant ist es, daß man experimentell an Tieren mit intravenöser Injektion von Pepton kurze Perioden von Agranulocytose hervorrufen kann, die dem klinischen Krankheitsbild einer milde verlaufenden Agranulocytose vollkommen gleichen. Oft kommt es zu überstürzter Granulopoese, mit Auftreten unreifer Formen ins Blut.

Aus den letzten Beispielen kann man schließen, daß bei der Agranulocytose der chemotaktische Faktor, der zur Blutzellenbildung nötig ist, vorhanden ist, während der Faktor für das Reifwerden der Blutzellen fehlt. Klinisch hat man sowohl dieses Fehlen der reaktiven Blutbildung, als auch den unvollkommenen Reifungsprozeß der Blutelemente als Folge einer Arsphenaminbehandlung gesehen. In einem Falle führte diese zu einem Bilde von Agranulocytose, in einem anderen fand man ein Blutbild ununterscheidbar von myeloblastischer Leukämie. Bei Experimenten an Kaninchen konnte man feststellen, daß durch Injektion von Bakterienextrakten eine lang anhaltende Agranulocytose nicht herbeigeführt werden konnte. Vom immunbiologischen Standpunkt aus betrachtet, wurde als ein wichtiger Faktor bei diesen Störungen eine veränderte Reaktionslage angenommen. Dieses erklärt natürlich nicht restlos die unklaren Zustände, die man mit dem Namen „Idiosynkrasie“ oder „angeborene Empfindlichkeit“ belegt.

In vielen Fällen sind die äußersten Grade von Schwäche und Zusammenbruch des Körpers hervorragende Merkmale. Versuche zeigen, daß in solchen Fällen die granulären Leukocyten fast oder vollkommen fehlen. Bei der „echten“ Agranulocytose sind auch die anderen Zellenarten des Blutes betroffen. Der Patient wird nach und nach schwächer, die Granulocyten vermindern sich mehr und mehr, und endlich werden auch die Lymphocyten und Monocyten in Mitleidenschaft gezogen. Vor dem Tode tritt eine sekundäre Anämie mit in der Regel weit ausgebreiteter Geschwürsbildung

ein, die sowohl isoliert, als auch über größere Strecken des Körpers ausgebreitet sein kann. Sie sind überall im Körper vorhanden, wo normalerweise Bakterien zu finden sind. Die unter normalen Umständen nicht pathogenen Organismen dringen besonders im Darmkanal in die Gewebe. Blutkulturen, die man in diesem Stadium macht, sind gewöhnlich positiv. Es ist aber möglich, daß der Patient stirbt, ohne daß man eine Infektion nachweisen kann, und so weit es feststellbar ist, ist die Hauptursache des Todes die schwere Neutropenie.

Der erste Anfall endet meistens mit dem Tode. Aber es kommt auch vor, daß sich der Patient erholt, er muß aber immer damit rechnen, einen neuen Anfall zu erleiden. Dieses geschieht so oft, daß man vorsichtig sein sollte mit dem Urteil, daß vollkommene Gesundung eingetreten sei. Es leben noch einige Patienten, die die Krankheit vor mehreren Jahren durchmachten, so daß die Prognose nicht eine absolut hoffnungslose zu sein scheint. Bei der Autopsie sind die pathologischen Knochenmarksveränderungen gewöhnlich charakteristisch. Das Knochenmark ist rot und nicht gelb und fetthaltig wie bei der aplastischen Anämie. Man hat es als verflüssigt bezeichnet. Mikroskopische Untersuchungen zeigen, daß die Farbe von einer normalen Menge von erythroblastischem Gewebe und in einigen Fällen von neugebildeten regenerativen Herden herrührt. Einige Autoren haben eine bestimmte Hyperplasie der roten Zellelemente gefunden. Megakaryocyten sind in unkomplizierten Fällen in normalen Zahlen gefunden worden, indem der pathologische Hauptbefund eine Verminderung von myeloblastischen Zellen ist, während reife Formen selten gesehen werden.

Die Differentialdiagnose macht gewisse Schwierigkeiten und unter den Krankheiten, die eine mehr oder weniger auffallende Aehnlichkeit mit der Agranulocytose zeigen, snd Vergiftungen mit Arsen, Benzol, Thor und Röntgenstrahlen, akute Leukämie, aleukämische Leukämie und ungewöhnliche Formen von Anämie. Im Frühstadium wird die Krankheit oft als Diphtherie, Vincentsche Angina oder die sogenannte Septische Angina, auch als akute follikuläre Tonsillitis diagnostiziert. Clough schlägt eine Anordnung vor, die hier erwähnt werden kann.

Nach ihm scheint die Gruppe einzuschließen:

1. Agranulocytische Fälle als Folge von chemischen Vergiftungen, wie Benzin und Arsen — Agranulotoxicose.

2. Agranulocytische Zustände als Folge von Bestrahlungen, wie nach Radium, Röntgenstrahlen — Agranuloradiation.
3. Agranulocytische Zustände als Folge von Infektion durch Bakterien — Agranulosepsis.
4. Agranulocytose, ein Krankheitswesen, welches durch eine unbekannte Ursache Veränderungen im Mark, Blut und in dem klinischen Bild in der genannten Reihenfolge hervorruft — mit einzelnen oder wiederkehrenden Anfällen.
5. Aplastische Anämie mit oder ohne Endinfektion.
6. Perniciöse Anämie als ein terminaler Zustand.
7. Akute aleukämische lymphatische oder myeloblastische Leukämie mit oder ohne akute Endinfektion.
8. Bizarre Anämie und bizarre Proportionen von den Lymphocyten und Monocyten.
9. Roseola infantilis.
10. Akute infektiöse Krankheit verbunden mit oder gefolgt von Leukopenie; und endlich, seltene Zustände, die Agranulocytose ähneln — Typhus, Fleckfieber, Influenza, Dengue, Phlebotomasfieber, Aegyptische Splenomegalie und gewisse Pneumonien.

Es gibt zwei Haupttheorien über die Pathogenese der Agranulocytose. Die eine sieht die Uusache der Erkrankung in mangelhafter Zellenbildung, die andere in zu starker Zellenzerstörung. Die erste betrachtet den Zustand als eine Krankheit schlechthin, mit bestimmten pathologischen Veränderungen in dem Teil des Knochenmarks, der die Granulocyten bildet, aber erklärt die Ursache nicht. Bei der anderen Theorie wird der Zustand für eine atypische Sepsis gehalten, mit einer eigenartigen Neigung zu Granulocytenstörungen.

Die Theorie, daß eine individuelle Idiosynkrasie oder ein endokriner Faktor den Anlaß zur Agranulocytose gibt, hat viel für sich. Viele Patienten zeigen in ihrer Krankengeschichte, daß sie früher eine Leukopenie gehabt haben. Pepper glaubt, daß die granulopenische Reaktion auf einer allergischen Basis beruhen kann. In keinem Fall hat er jedoch eine Eosinophilie bemerkt. Vielmehr hatten alle Patienten Hypoeosinophilie während und auch nach den Anfällen. Diese Tatsache würde gegen eine allergische Ursache sprechen, aber würde einen anaphylaktischen Schock nicht ganz ausschließen.

Der unbekannte Faktor könnte ein bis jetzt nicht bekanntes Bakterium oder ein anderes unbekanntes Lebewesen sein, das auf normale Menschen keinen Einfluß hat. Die meisten Fälle von Agranulocytose sind vier Jahre nach der Grippeepidemie im Jahre 1918 berichtet worden. Vielleicht liegt der Grund dafür darin, daß man vor 1918 nicht regelmäßig genug Blutzellenzählungen gemacht hat. Andererseits hat aber Arneth von 25 Fällen von schwerer Agranulocytose berichten können. Bei etwa der Hälfte der Fälle fand man Anginen, aber keiner scheint eine primäre Agranulocytose gewesen zu sein. Elf von diesen ähnelten aplastischer Anämie, während die anderen vierzehn bestimmt sekundäre Erscheinungen von Sepsis waren.

Die Bewertung der verschiedenen therapeutischen Maßnahmen in der Behandlung der Agranulocytose bietet zwei Schwierigkeiten: Erstens hat kein einziger Autor genug Fälle von Agranulocytose gesehen, um mit Berechtigung Schlüsse aus seiner eigenen Erfahrung zu ziehen. Die einzige Ausnahme wäre vielleicht Friedemann, der seine 43 Fälle mit Röntgenstrahlen behandelte. Zweitens ist es sehr schwer festzustellen, wie weit die Behandlung an der Heilung beteiligt ist, da es nicht selten vorkommt, daß sich der Patient von selbst von einem Anfall von Agranulocytose erholt.

Friedemann und Elkeles berichten zusammen von 43 Fällen, die mit Röntgenstrahlen behandelt wurden. Von den Patienten lagen 18 schon im Sterben, als man sie zuerst sah. Von den anderen 25 starben 12. Die Mortalität betrug also 48 Prozent. Andere Forscher berichteten von 39 Fällen, von diesen lagen 4 Patienten bereits im Sterben. Von den anderen 35 starben 20, d. h. eine Mortalität von 57 Prozent. Immerhin würden die Zahlen bedeuten, daß die Bestrahlungen von einigem Nutzen sind.

Eine Uebersicht der Resultate der Behandlung mit Röntgenstrahlen würde den gezogenen Schluß rechtfertigen, daß reizbare Dosen von Röntgenbestrahlungen eine therapeutisch wirksame Maßnahme bei der Agranulocytose sind, unter der Voraussetzung, daß die Knochenmarkzerstörung nicht zu weit vorgeschritten ist.

Die Behandlung mit Röntgenstrahlen datiert von dem ersten Versuch von Friedemann im Jahre 1927. Diese Art der Behandlung wird immer noch angewandt, und es erscheinen in der Literatur immer neue Berichte über ihren Erfolg. Die Wirkung der gewöhn-

lichen Dosen auf das Knochenmark ist wohl bekannt. Es kommt zu einem Rückgang in der Produktion der Erythrocyten, Leukocyten, Thrombocyten mit dem Bild einer aplastischen Anämie, oft mit der Neigung zu Blutungen. Wahrscheinlich haben minimale Dosen die entgegengesetzte Wirkung auf die Granulocyten. Bergheim setzte die Röhrenknochen mehrerer gesunder Individuen einer einzigen Bestrahlung von einer 1/20 Erythemdosis aus; in jedem Fall bemerkte er eine geringe, aber bestimmte Zunahme der Granulocytenzahl, oft innerhalb von zwei Stunden. Thoma behandelte auch mehrere typhöse Kranke mit unverkennbarer Leukopenie mit Röntgenbestrahlungen und sah eine Vermehrung der Leukocytenzahl von 1000 auf 3000; im erkrankten Knochenmark scheint Röntgenbehandlung noch erfolgreicher zu sein. Die Schnelligkeit, mit welcher sich die Granulocyten in vielen Fällen nach den ersten Bestrahlungen regenerierten, spricht stark für den Wert der Behandlung. Friedemann hat erfahrungsgemäß festgestellt, daß die optimale Dosis von Röntgenstrahlen in der Behandlung der Agranulocytose eine 1/20 Erythemdosis ist, täglich gegeben. Fast alle Kliniker, die diese Methode anwenden, nehmen auch dieselbe Dosis. Seine fundamentale Meinung ist, Röntgenbestrahlungen in solchen Mengen zu geben, daß sie sicher keine depressive Wirkung auf das Knochenmark haben werden. Aber man hat Grund anzunehmen, daß die Dosis immer zu klein gewählt war.

Die Nukleotidtherapie, die von Reznikoff vertreten wird, verdient erwähnt zu werden. Er hat Ageninsulfat und Guaninhydrochlorid in verschiedenen Fällen angewandt und hat bewiesen, daß diese Stoffe die Produktion von Granulocyten bei Versuchstieren stark anregen. Er berichtet, daß bei der Agranulocytose nur die weißen Elemente und ihre Bildungsherde gestört sind, und deshalb sollte die Krankheit auf Reizung der polymorphonukleären Elemente durch Nukleotiden, wie Adeninsulfat und Guaninhydrochlorid reagieren. Doan, Zerfas, Warren, Ames und Reznikoff haben gezeigt, daß die Nukleotiden, wenn intravenös gegeben, eine unverkennbare Vermehrung der polymorphonukleären Zellen der Kaninchen verursachten, ohne eine Wirkung auf die Temperatur zu haben.

Die Ergebnisse der Nukleotidbehandlung sind günstig, so daß große Erfolge noch zu erwarten sind. Um bei den Patienten eine Reaktion auszulösen, noch ehe er zu stark geschwächt ist, wird

man die Nukleotide wahrscheinlich frühzeitig in größeren Dosen und öfter verabreichen müssen. Ueberdies darf bei der Verwertung dieser Resultate nicht vergessen werden, daß das Knochenmark die Neigung hat, junge polymorphonukleäre Zellen kurz vor dem Tode zu produzieren. Man sollte diese agonale Vermehrung mit der Wirkung der Nukleotiden nicht verwechseln. Es scheint aber möglich, daß Nukleotiden bei Pneumonie in großen Dosen gegeben, das Knochenmark reizen kann.

Leberextrakt parenteral oder per os gegeben hat in verschiedenen Fällen schwere Agranulocytose zum Verschwinden gebracht. Eine Leukopoese als Folge der Injektion von Leberextrakt ist von Murphy und anderen bei ihren Untersuchungen von perniciöser Anämie beobachtet worden. Diese Beobachtung samt der überall verbreiteten Ansicht, daß bösartige Neutropenie primär eine Krankheit ist, die durch mangelhafte Funktion des Knochenmarks charakterisiert wird, verstärken die Annahme, daß der Gebrauch des Leberextraktes bei der Behandlung wertvoll sein könnte.

Die Extrakte, die für parenteralen Gebrauch angewandt werden, sind die Präparate der Fraktion G von Cohn. Die gewöhnliche Methode der Verabreichung ist die Injektion des Aequivalents von 100 g Leber in die Vene, und zwar alle 8 bis 12 Stunden, bis ein bestimmter Anstieg in der Zahl der weißen Blutkörperchen und der Granulocyten erreicht wird. Der intravenöse Weg scheint bei akuten Fällen der bessere zu sein. Will man es so geben, so verdünnt man den Extrakt bis zu einem Volumen von 20 ccm mit destilliertem Wasser; die Injektion, langsam gemacht, soll wenigstens fünf Minuten dauern. In manchen Fällen wird der Extrakt intramuskulär oder per os gegeben. Nach der Besserung wird eine kleinere Leberdosis gereicht, die genügt, eine normale Leukocytenzahl zu erhalten.

Bluttransfusionen sind von vielen Autoren als das erfolgreichste Mittel in der Behandlung der Agranulocytose angewandt worden. Hartwich hat sie in verschiedentlichen Fällen versucht und bemerkte immer eine prompte Veränderung in dem Zustand. Das Fieber ließ nach, die nekrotischen Prozesse fingen an, sich zu verkleinern, die Gesamtzahl der Leukocyten und die Zahl der Granulocyten vermehrten sich. Diese Zunahme ist aber oft nur vorübergehend. In diesen Beispielen ist es überraschend, wie wenig das Sinken des

Fiebers, die Besserung des Allgemeinzustandes und die Heilung der Hautnekrosen von der Vermehrung der Zahl der Leukocyten abhängen. Auf Grund seiner Erfahrung gibt Hartwich an, daß Bluttransfusionen wegen ihres günstigen Einflusses auf das hohe Fieber und auf den Allgemeinzustand bei Agranulocytose öfter angewandt werden sollten, als es bisher der Fall war. Andere Autoren aber behaupten das Gegenteil. Sie sagen, daß durch eine Transfusion die Zahl der Leukocyten nur in geringem Ausmaß gesteigert werden kann. Deshalb meinen sie, daß es vielleicht besser wäre, einen Aderlaß zu machen, um dadurch das Knochenmark zu Zellenproduktion zu reizen.

In Fällen von schwerer Agranulocytose hatte häufig eine weit ausgebreitete Abszeßbildung Vermehrung von Neutrophilen zur Folge. Robert und Kracke nehmen deshalb an, daß sterile Abszesse eine gute Therapie dieser Krankheit sein könnten, da Abszeßbildung immer von einer Neigung zur Leukocytose begleitet ist.

Nach dieser Zusammenstellung über die Diagnose, Prognose und Therapie der Agranulocytose soll eine eigene Beobachtung an der 1. Medizinischen Universitäts-Klinik Berlin ausführlich geschildert werden. Es handelt sich um einen Patienten, der 1932 einen schweren Zustand von Agranulocytose durchmachte und überwand, bei dem aber im Jahre darauf wiederum ein schwerer mit Fieber einhergehender Zustand auftrat, der sich als eine schwere maligne Erkrankung der Milz (Lymphosarkom) entpuppte. Dieses kurz hinter einander liegende Auftreten von Agranulocytose und Lymphosarkome der Milz scheint eine besondere Beschreibung des Krankheitsbildes zu rechtfertigen.

Patient Franz D., 30 J. alt.

Anamnese: Patient stammt aus im ganzen gesunder Familie. Vater war mit 50 Jahren an „Magenbluten“ gestorben, Mutter lebt und ist gesund, 3 Schwestern des Patienten leben und sind gesund. Er selbst kann sich nicht auf Kinderkrankheiten besinnen. 1915 hatte er eine Angina mit hohem Fieber und nachträglicher Eiweiß- und Blutausscheidung im Harn. 1915—1929 war er immer gesund. 1929 Magenverstimmung und allgemeine Mattigkeit. Im selben Jahre bekam er ein über den ganzen Körper ausgebreitetes Ekzem, das mit starkem Juckreiz verbunden war. Das Hautleiden erwies sich als sehr hartnäckig. Der Juckreiz besand trotz intensiver Be-

handlung bis Ende 1932. Während dieser ganzen Zeit fühlte sich der Patient matt, ging aber seiner Arbeit nach. Zeitweise bestanden auch etwas erhöhte Temperaturen. Im Mai 1932 war das Allgemeinbefinden besonders schlecht. Bei einer eingehenden Untersuchung in der Klinik wurden als einzige krankhafte Erscheinungen eine geringe Milzvergrößerung und eine erhebliche Lambliosis des Dünndarms festgestellt. Therapeutisch wurde die Lambliosis mit 0,6 Neosalvarsan intravenös behandelt. Das Allgemeinbefinden blieb weiterhin schlecht.

Im Juli 1932 traten zu dem bestehenden Ekzem zahlreiche Geschwüre. Patient mußte sich Ende Juli aufnehmen lassen. Zwölf Tage vorher war er plötzlich mit Fieber bis 40° C, Halsschmerzen, Schluckbeschwerden und Schüttelfrost erkrankt. Allgemeine Abgeschlagenheit und Müdigkeit mit starken Durchfällen, Schlaf schlecht, Appetit schlecht.

Der Aufnahmebefund ergab: Schmächtiger Patient, 1,75 m groß, in schlechtem Ernährungs- und Kräftezustand. Schlaffe Muskulatur und reduziertes Fettpolster. Haut und Schleimhäute blaß. Am Stamm und an den Extremitäten bis Pfennig große rote Kratzeffekte z. T. im Zustand der Verschorfung. Etwa pflaumengroße druckschmerzhafte Schwellung von derber Konsistenz am linken Unterkiefer. Zunge nur mäßig feucht, mit weißlich-bräunlichen Krusten belegt. Zähne in schlechtem Zustand. Die rechte Tonsille zeigt einen scharf umschriebenen weißen Belag von Markstückgröße. Die linke ist weitgehend geschwürig zerfallen. Oedematöse Infiltration der Umgebung bes. der Rachenwand. Erhebliche Schmerzen. Rachenwand und weicher Gaumen entzündlich gerötet. Am Hals schmerzhafte Drüsen.

Innere Organe: Herz etwas nach links dilatiert. Herztöne rein, Aktion regelmäßig. Lungenbefund regelrecht. Der Leib weich, nirgends schmerzhaft. Leber gerade am Rippenbogen tastbar. Die Milz deutlich tastbar, überragt den Rippenbogen aber nicht. Kein Bruch, keine Bruchanlage. Nierengegend beiderseits frei. Genitale o. B.

Harnbefund: Alb. positiv, Sacch. negativ, Urobilinogen etwas vermehrt, Urobilin positiv, Sediment: zahlreiche hyaline und granulierte Zylinder, wenig Leukocyten und Epithelien.

Nervensystem regelrecht.
Sinnesorgane regelrecht

27. 7. 32. Blutbild.

Hb. 95%
Ery. 5,4 Mill.
F. I. 0,9.

Blutungszeit 1,5 Min.
Gerinnungszeit 2,0 Min.

Das Differentialbild der Leukocyten lautete:

	Zahl	B	E	M	J	St	Sgm	Ly	Mo
27. 7.	1280	0	0	8	12	10	8	36	26
29. 7.	1180	1	0	3	7	6	3	44	36
30. 7.	1580	2	0	8	10	4	2	48	16
1. 8.	1450	0	2	0	2	14	16	52	14
2. 8.	2050	4	0	0	4	14	24	30	24
3. 8.	1950	0	4	0	2	9	27	42	16
4. 8.	1675	0	4	2	4	14	14	40	22

Es wird auf Grund des gesamten Krankheitsbildes, des Blutbildes und der schweren Veränderungen im Rachen die Diagnose auf Agranulocytose gestellt.

Da sich der Patient in ziemlich schwerem Allgemeinzustand befindet mit 39° C. Temperatur und schwerer Beeinträchtigung des Kreislaufs werden sofort Herzmittel gegeben (Kampfer). Außerdem Bluttransfusionen und Bestrahlungen der Röhrenknochen mit Reizdosen. Auch späterhin erhält er regelmäßig Herzmittel (meist Coramin, Cardiazol etc.) und es wird öfters Detoxin i. v. gegeben (Dosis 10 — 20 ccm).

Am 2. 8. hat sich an Nacken ein kleiner subkutaner Abszeß gebildet, der deutliche Fluktuation zeigt. Einschnitt in Lokalanästhesie. Entleerung von ungefähr 3 ccm Eiter. Verband. Am 5. 8. zeigt sich ähnlich wie an Nacken ein etwas größerer Abszeß am Rücken. Einschnitt und Entleerung von 8 ccm dünnflüssigen Eiters mit etwas Blut. Verband. An der Incisionsstelle am Nacken besteht noch leichte Reizung.

Am 6. 8. lautete das Blutbild:

Zahl der Leukocyen	B	E	M	J	St	Sgm	Ly	Mo
2480	0	0	0	0	18	41	15	22

Abends Temperaturanstieg. Der Patient erhält 30 ccm 30%igen

Alkohol, der vor der intravenösen Injektion mit physiologischer Kochsalzlösung auf 100 ccm verdünnt wurde. Die Injektion wurde sehr gut vertragen, das Fieber sinkt sofort ab, so daß er am 8. 8. fieberfrei ist. Die Wunden sehen gut aus. Aus der Wunde am Rücken läßt sich ein großer Eiterpropf entfernen. Gesamtbefinden deutlich besser. Die Blutbilder ergeben folgende Entwicklung:

	Zahl	B	E	M	J	St	Sgm	Ly	Mo
8. 8.	1800	0	2	0	0	8	44	34	12
9. 8.	1700	0	0	0	0	12	40	38	10
10. 8.	1550	0	0	0	0	8	38	28	26
11. 8.	1000	2	8	0	2	18	28	22	20
12. 8.	900	2	6	0	0	6	18	40	28
13. 8.	650	2	0	0	0	18	8	60	6
15. 8	800	0	0	0	0	0	9	72	9

15. 8. Hb. 78%.
Er. 4,1 Mill.
F. I. 0,93.

Blutsenkung (Westergren:) Erste Stunde 59 mm, zweite Stunde 81 mm.

15. 8. Der gesamte Eindruck ist gut. Die Geschwüre sind schon fast vernarbt. Der Appetit ist gut. Stuhlgang regelmäßig. Zunge frei. Rachen in guter Abheilung. Milz noch tastbar. Extremitäten frei von Ekzem. Keine Oedeme.

Weitere weiße Blutbilder:

	Zahl	B	E	M	J	St	Sgm	Ly	Mo
16. 8	810	0	0	0	0	8	29	41	12
17. 8.	900	0	0	0	0	12	12	32	44
18. 8	800	0	6	2	2	10	20	38	22
19. 8.	1000	2	4	2	6	8	14	34	20
20. 8.	1000	0	0	0	0	12	36	34	8
22. 8.	1900	0	2	0	0	12	42	16	28

Am 22. 8. Thoraxdurchleuchtung. Thorax o. B. Zwerchfell frei. Herz nach beiden Seiten dilatiert, schlaff. Hiluszeichnung beiderseits ziemlich groß. Rachen abgeheilt bis auf eine Narbe. Kein pathologischer Befund in Nase und Rachen.

Leukocytenwerte:

	Zahl	B	E	M	J	St	Sgm	Ly	Mo
23. 8.	1860	0	0	0	0	12	42	36	10
24. 8.	3500	1	2	0	0	19	42	17	19
25. 8	3800	1	0	0	0	12	58	14	15
26. 8.	2980	1	4	0	0	15	50	14	17
29. 8.	3000	0	3	0	0	7	63	14	14
30. 8.	2975	0	2	0	0	15	65	8	7
31. 8.	3250	0	1	0	0	15	69	9	6
1. 9.	3000	0	1	0	0	18	63	8	10

Am 1. 9. Lumbalpunktion in Lokalanästhesie. Liquor klar, farblos. Druck erhöht. Pandy neg. Zellen: 12 in cmm Lues Reaktionen negativ. Urin: Alb. schwach positiv. Sediment vereinzelte Epithelien in Leukocyten.

Weißes Blutbild:

	Zahl	B	E	M	J	St	Sgm	Ly	Mo
2. 9.	1580	0	0	0	8	18	32	27	15
3. 9.	1430	0	8	0	4	20	24	32	12
5. 9.	1300	0	4	0	4	10	20	32	30
6. 9.	1360	0	0	0	0	8	18	32	42

6. 9. Poikilocytose, Anisocytose.

	Zahl	B	E	M	J	St	Sgm	Ly	Mo
7. 9.	1230	0	8	0	4	20	14	32	22
8. 9.	1420	0	10	0	2	18	22	30	18
9. 9.	1680								
10. 9	1400	0	11	1	9	27	24	19	9
12. 9.	1660	0	4	0	4	22	28	24	18
13. 9.	2380	0	6	1	4	34	28	10	16
14. 9.	3580	0	6	0	2	32	18	28	14
15. 9.	2540	0	4	0	2	30	26	8	28
17. 9.	2600	0	0	2	6	30	26	8	28
19. 9.	3500	0	2	2	6	34	32	20	4
20. 9.	3300	1	1	0	0	32	40	14	12

Urin: Alb. negativ, Sediment: vereinzelte Epithelien und Leukocyten.

Weißes Blutbild:

	Zahl	B	E	M	J	St	Sgm	Ly	Mo
21. 9.	3420	1	2	0	0	31	43	14	9
22. 9.	3520	0	0	0	2	28	42	12	16
23. 9.	3600	2	2	0	0	18	46	18	20
24. 9.	3600	0	6	0	0	18	20	6	2
26. 9.	3130	0	2	0	1	15	62	8	12
27. 9.	3130	0	3	0	0	17	53	20	7

Am 27. 9. Thoraxdurchleuchtung. Zwerchfell frei beweglich. Sinus phrenicocostalis beiderseits frei.

Weißes Blutbild:

	Zahl	B	E	M	J	St	Sgm	Ly	Mo
29. 9.	3230	0	2	0	0	24	50	14	10

Patient wird heute als weitgehend gebessert entlassen. Nach der Entlassung fühlte sich der Patient im ganzen wohl. Der Zustand blieb etwa ein Vierteljahr lang durchaus befriedigend. Der Patient ging, wenn auch mit Schonung, seinem Berufe nach.

Im Januar trat jedoch wieder leichtes Fieber auf, das allmählich zunahm. Auch das Allgemeinbefinden verschlechterte sich wieder.

Der Patient mußte im Februar 1933 erneut in die Klinik aufgenommen werden. Bei der Aufnahme befand er sich in ausreichendem Ernährungszustand. Er hatte aber dauernd Fieber, morgens meist um 37,3° C, abends über 38° C. Er machte einen kranken Gesamteindruck. Seine Zunge war etwas belegt, das Zahnfleisch etwas gereizt, und der Rachen gerötet. Es zeigten sich keine geschwürigen Prozesse im Mund und keine Drüsenschwellung am Halse.

Das Herz war etwas nach links erweitert, während die rechte Grenze normal war. Es fand sich eine mäßige substernale Dämpfung. Man hörte ein leises kurzes systolisches Geräusch, am stärksten über der Pulmonalis, am geringsten an der Herzspitze. Der zweite Pulmonalton war akzentuiert. Der Leib war im ganzen etwas aufgetrieben, zeigte leichte Venenzeichnung beiderseits an den Flanken. Druckschmerzen in der Magengrube. Die Leber war jetzt

deutlich tastbar und überragte den Rippenbogen etwa um 2 Fingerbreiten. Die Milz war stark vergrößert und reichte bis über den Nabel herunter und im Epigastrium bis zur Mittellinie. Meteorismus war deutlich. Ascites war nicht eindeutig nachweisbar.

Am 14. 3. 33 fand sich folgendes Blutbild:

3,5 Mill. Rote; Hb: 68%;

weiße Blutkörperchen: 3250;

Diff. Bild: 1,4/1,4,19,36/15,18

Blutzucker: 100 mg %

Bilirubin: 0,16 mg%

Calcium: 9,8 mg%

Harnsäure: 3,3 mg%.

Röntgenologisch zeigte sich am Herzen nichts besonderes. Es war etwas schlaff mit einem transversalen Durchmesser von 14 cm, longitudinal Durchmesser 14,5 cm.

Die Hiluszeichnung war beiderseits verdichtet. Die Mediastinaldrüsen waren etwas vergrößert. Die Röntgenaufnahme des Schädels vom 14. 3. 33 zeigte einen leichten Turmschädel mit ausgesprochenen Zeichen von Hirndruck in Form von sehr starker Gefäßzeichnung und Impressiones Digitatae. Die Sella war von normaler Größe, etwas knöchern überbrückt. Wegen Nackenschmerzen wurde eine Halswirbelaufnahme gemacht. Der 7. Halswirbel erwies sich linkerseits in Walnußgröße destruiert und stark atrophisch. Die Ursache für diesen Knochenprozeß konnte röntgenologisch nicht eindeutig festgestellt werden.

Vom 17. Februar an bekam der Patient täglich Injektionen von antiseptisch wirkenden Mitteln. Am 18. Februar bekam er 100 ccm 15%igen Alkohol intravenös.

Trotz dieser Behandlung trat zunehmende Verschlechterung auf. Die Wirbelsäulenbeschwerden steigerten sich. Es wurde eine Röntgenbestrahlungstherapie eingeleitet. Am 22. Febr. traten Rükkenmarksymptome auf. Der Patient konnte keinen Urin lassen und hatte ein taubes Gefühl in den Beinen. Der durch Katheterismus erhaltene Urin war klar, sauer, mit Spuren von Eiweiß. Kein Zucker, kein Bence-Jones Eiweißkörper. Am 22. 3. war die Temperatur des Patienten etwas abgesunken.

Es zeigte sich folgendes Blutbild:

Ery. 3,7 Mill.
Hb. 66%

Leukoz.	B	E	M	J	St	Sgm	Ly	Mo
8500	0	1	0	3	21	48	19	2

23. 3. Leukoz. 8375
24. 3. Leukoz. 8300
25. 3. Leukoz. 8325
28. 3. Leukoz. 8225
28. 3. Zweite Bestrahlung

29. 3. Leukoz. 8475	B	E	M	J	St	Sgm	Ly	Mo
	0	4	2	5	32	41	12	4

29. 3. Dritte Bestrahlung.
30. 3. Leukoz. 7175 Polychromasie ++ Normoblasten
31. 3. Leukoz. 7350
1. 4. Leukoz. 8000
2. 4. Leukoz. 8000
3. 4. Leukoz. 8200

4. 4. Leukoz. 8000	B	E	M	J	St	Sgm	Ly	Mo
	0	2	1	4	27	47	11	8

5. 4. Leukoz. 8000
6. 4. Leukoz. 7425
7. 4. Leukoz. 7850.

Am 25. 4. trat eine weitere Verschlechterung ein.

Der Urin war sauer; spez. Gewicht 1012, Alb. schwach positiv, kein Bence-Jones-Eiweißkörper. Urobilinogen schwach vermehrt. Im Sediment: Leukocyten, Epithelien.

Am 26. April verschlechterte sich sein Befinden sehr stark. Am 27. April trat der Exitus letalis ein. Die klinische Diagnose lautete: Lymphosarkom der Milz mit Metastasen besonders in der Halswirbelsäule, Rückenmarksschädigung.

Am 28. 4. fand die Autopsie statt. Das Protokoll der Autopsie verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Dr. Rössle, Direktor des Pathol. Institutes der Charité. Es zeigte sich: Hochgradige Vergrößerung der Milz (3680 g) durch ein primäres Lym-

phosarkom des oberen Milzpoles, Durchsetzung der übrigen Milz mit kleineren Knoten und mit großen anämischen Infarkten; auf der Oberfläche zeigt die Milz fleckige rot-gelbe und weiße Stellen von verschiedener Größe. Konsistenz im ganzen etwas zu fest. Die Schnittfläche zeigt im oberen Pol einen grau-weißen, etwas über faustgroßen festen Tumor, mit gelblichem, weichem Zentrum. Im mittleren Teil ist ein keilförmiger Herd von grau-gelber Farbe, etwas trocken und von fester Konsistenz.

Im unteren Pol, ganz am Rand, liegt ein pflaumengroßer, grauer, mit roten Flecken durchsetzter Bezirk. Außerdem finden sich überall weiße und rundliche fleckige Knötchen von Erbsen- bis Haselnußgröße. Das dazwischen liegende Milzgewebe ist dunkelblau-rot, sehr blutreich, aber ohne sichtbare Zeichnung.

Die linke Leberhälfte zeigt fast Kindskopf große, mehrknollige Metastase, mit Einbruch in die Lebervenen; weitere Metastasen in Dura, Lymphknoten des Halses, beiden Lungen; Uebergreifen des Lebertumors auf das Zwerchfell, fleckige himbeergeleeartige Hyperplasie des Knochenmarks; Narben der Rachenschleimhaut; Metastase des 6. Halswirbels; starke braune Atrophie und Erschlaffung des Herzens.

Chronischer Magen-Darmkatarrh; Hämosiderose und geringe Verfettung der Leber; Konkrementgrieß im linken Nierenbecken; Infarktnarben; Schwellung und Hyperämie der Nieren; starke Entfettung der Nebennieren; geringes hypostatisches Oedem der Lungen; überzählige kleine Pulmonalklappen.

Bakteriologisch: Im Herzblut Staph. Albus.

Der mikroskopische Befund ergab: die Geschwulst zeigt in den Knoten der Milz einen sehr einförmigen Bau. Die Geschwulstzellen haben annähernd die Form und Größe von reifen Lymphocyten und zeigen nur eine geringe Polymorphie. Sin sind überall in ein sehr feines eben erkennbares Reticulum eingeschlossen. Große Partien der Geschwulst sind nekrotisch.

Der große Knoten unterhalb der Leber zeigt überall den gleichen Aufbau wie die Geschwulstknoten der Milz. Auch hier finden sich verschiedentlich Geschwulstnekrosen.

Auch die Geschwulstnekrosen der Dura und der Lunge zeigen den gleichen Aufbau der Geschwulst. Ein bestrahlter, von Geschwulstzellen durchsetzter Halslymphknoten enthält neben einer

großen Nekrose ausgedehnte Partien mit verminderter Dichte der Geschwulstzellen und verdickten Reticulumfasern.

Das Spongiösgerüst des 6. Halswirbels ist überall von schlankem Bau. Die Knochenbälkchen sind hier und da dünn. Sie zeigen die Struktur alten lamellären Knochens ohne Umbauerscheinungen. In den Markräumen findet sich überall Geschwulstgewebe; fibröses Mark, sowie Riesenzellen und Osteoblasten fehlen vollkommen.

Diese rasche Entwicklung eines Lymphosarkoms der Milz nach einem Zustand, der alle Zeichen einer Agranulocytose hat, scheint uns recht bemerkenswert. Eine nähere Besprechung über die einzelnen Bedingungen dieses Zusammentreffens soll hier nicht stattfinden. Wir wollen nur den Tatbestand klarlegen.

Am Schluß meiner Arbeit ist es mir ein aufrichtiges Bedürfnis, Herrn Prof. Dr. Bernhardt für die Ueberlassung des Themas und für freundlich erteilte Ratschläge meinen ergebensten Dank zu sagen.

Literatur.

1. Burgheim: Strahlentherapie, 38: 152—156, 1930.
2. Farmakidis, C.: Presse méd. 37: 1121—1123, August 1928, 1929.
3. Foran, F.: Rush Medical College, Chicago, 1930.
4. Friedemann, V., und Elkeles, A.: Deut. Med Wochenschrift.
5. Gager, L.: Am. Journal and Rad. Therapy, Springfield, Ill. 27: 1—148. Jan. 1933.
6 Hart, V. K.: Laryngoscope, 37: 357, Mai, 798, Nov. 1927.
7. Hartwich, N.: Klin. Wochenschrift, Berlin, 11: 89—136, 16. Jan. 1932.
8. Hellwich, I.: Med. Klin. Berlin, 28: 1123—1156, August 1932.
9. Iberbein, M.: Warzawski Czasopismo Lekarskie 9: 145—168, Febr. 1932.
10. Jackson, H.: American Journal of Medical Science, Phil. 184: 297—444, Sept. 1933.
11. Janz, G.: Med. Klin. 25: 828—829, Mai 1929.
12. Kastlin, A. A., und J. A.: Am. Journal of Med. Sciences 173: 753—904, Juni 1928.
13. Landé, K.: Klin. Wochenschrift, Berlin 9: 1933—2040, Okt. 1930.
14. de Lange und von Goor: Folia haemat., 27: 256, 1922.
15. Lovermann, A. B.: Annals of Int. Med., Ann Arbor, Mich. 5: 1221—1336, April 1932.
16. Meyer, A.: Basel, Deut. Med. Wochenschrift, 57: 226—227, 6. Febr. 1931.
17. Nyfeldt, A.: Ugeskrift for Laeger, Kopgenhagen 92, 347—416, 10. April 1930.
18. Piersol, G. M. und Steinfield, E.: Archives of Int. Med. Chin. 49: 54—172, April 1932.
19. Raillet und Ginsboury: Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 54: 1265—1434, 21. Juli 1930.
20. Rexnikoff, P.: Journal of Clin. Inves. 381—391, Dez. 1930, Journal of Clin. Inves. 27. Juni 1930, Journal of Clin. Inves. 12: 1—246, Jan. 1933.
21. Roberts, S., und Kracke R.: Journal of the Am. Med. Assoc., Juni 1930.

22. Roche, M.: Archives de Maladies du Coeur, Paris, 25: 73—176, Febr. 1932.
23. Sache, A.: Neb. State Med. Journal 13: 81—120, März 1928.
24. Schultz, W.: Deut. Med. Wochenschrift, 48: 1495, 3. Nov. Deut. Med. Wochenschrift, 53: 1207—1246, 15. Juli 1927.
25. Tansrig, A., und Schnoeleben, P.: Journal of the Am. Med. Assoc., 12. Dez. 1930.
26. Türk, W.: Wien. Klin. Wochenschrift, 20: 157, 7. Febr. 1907.
27. Vos, H., und Staal, T.: Nederlansch Tijdschrift v. Geneeskund, Amsterdam, 71: 2975—3066, Mai 1927.
28. Council on Pharmacy an Chemistry- New and Nonofficial Remedies, Okt. 1932.

Lebenslauf

Ich, Thomas *Patrick,* jr., wurde am 17. September 1908, als Sohn des Arztes Dr. Thomas Patrick und seiner Ehefrau Helena in Roxbury, Mass., USA., geboren. Von 1915 bis 1922 besuchte ich die Grammar Schools in Roxbury. Danach besuchte ich die Boston Latin School in Boston, Mass., bis Juni 1926. Im Oktober 1926 immatrikulierte ich mich an der Harvard Universität, Cambridge, Mass. Ich studierte bis Juni 1930. Mit dem Titel Baccalareus Artis absolvierte ich. Von Oktober 1930 bis Juni 1934 setzte ich mein medizinisches Studium an der Berliner Universität fort. Am 30. April 1935 bestand ich in Berlin das medizinische Staatsexamen.